UNIVERSITÉ PARIS VI
FACULTÉ DE MÉDECINE BROUSSAIS - HOTEL DIEU

Année 1973 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

Jacques GOGUÉ
Né le 15 Juillet 1946 à Courbevoie (92)

Présentée et soutenue publiquement le

ASPECTS DIAGNOSTIQUES ET PATHOGÉNIQUES DES GRANULOMES SILICOTIQUES DE LA PEAU

Président de Thèse : Monsieur B. DUPERRAT (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir Delavigne
PARIS 6e
1973

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544721_0016

UNIVERSITÉ PARIS VI
FACULTÉ DE MÉDECINE BROUSSAIS-HOTEL DIEU

Année 1973 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

Jacques GOGUÉ
Né le 15 Juillet 1946 à Courbevoie (92)

Présentée et soutenue publiquement le

ASPECTS DIAGNOSTIQUES ET PATHOGÉNIQUES DES GRANULOMES SILICOTIQUES DE LA PEAU

Président de Thèse : Monsieur B. DUPERRAT (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir Delavigne
PARIS 6e
1973

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MA MERE

sans laquelle je ne serais.

A MON PERE

sans lequel elle ne serait.

A MON FRERE HENRI

parti dans l'Aventure trois ans et demi avant.

A MON FRERE PHILIPPE

dont nous séparent treize mois.

A MON FRERE BERNARD

Car dix ans après les choses sont
à la fois les mêmes et différents
mais sont toujours

A MES AMIES

qui savent

A MES AMIS

parce qu'on sait que.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR B. DUPERRAT

Professeur de Clinique Dermatologique
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

qui m'a fait l'Honneur d'accepter
la présidence de cette thèse

A MONSIEUR LE DOCTEUR GERARD DELOUX

parce que l'Autre est là.

A MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN-LOUIS GOURMEL

dont le soutien ne fut jamais en
défaut tout au long de nos études

ASPECTS DIAGNOSTIQUES

ET

PATHOGENIQUES

DES GRANULOMES SILICOTIQUES

DE LA PEAU

-:-

INTRODUCTION

-:-

Nous savons bien à l'heure actuelle que la peau est capable de réagir par une réaction granulomateuse à l'introduction de certains corps étrangers. Parmi ceux-ci, la Silice occupe une place bien particulière puisque, comme nous le verrons, cette réaction granulomateuse n'est pas le résultat d'un processus immunologique mais la réaction à un état physico-chimique particulier que peut prendre la Silice dans la peau : l'Etat colloïdal.

Le but de ce travail est une tentative d'explication de la clinique du granulome silicotique cutané, de son temps de latence important puisque pouvant aller jusqu'à 56 ans entre l'introduction du C.E. et l'apparition du granulome, sans modification des réactions de l'organisme vis-à-vis de la Silice.

Après (I) l'Historique et (II) le rapport des observations cliniques, nous étudierons :

III - son Etiologie traumatique
IV - son début clinique en insistant sur la période de latence
V - ses caractères cliniques
VI - La mise en évidence par les examens paracliniques de l'Etiologie silicotique
VII - L'Etude expérimentale
VIII - sa Pathogénie
IX - Son Diagnostic
X - son Traitement.

Parmi les nombreux corps étrangers provoquant des réactions granulomateuses, seuls nous intéresseront ici les composés de la Silice introduits dans la peau. Ainsi se trouvent éliminés d'emblée de notre étude,

d'une part les granulomes cutanés

. au Beryllium (56) dont la plupart suivent des accidents provoqués par les débris de tubes fluorescents

- au Zirconium (17) que l'on rencontre dans certains déodorants corporels ou "stickes"
- aux Sulfamides - dérivés de la paraamino-phenyl-sulfonamide ou sulfanilamide, granulomes devenus moins fréquents depuis que les sulfamides en usage externe sont moins employés par crainte d'intolérance cutanée.
- aux Savons (28) par l'intermédiaire du stéarate de sodium et du Palmitate de sodium
- au Mercure (19)
- au graphite
- à l'aniline

d'autre part les granulomes non cutanés, tels que ceux

- au talc (53)
- à l'amidon
- à la poudre de Lycopode utilisé autrefois par les chirurgiens pour graisser leurs gants
- au sulfate de Baryum (36)

et que l'on peut rencontrer :

- sur le péritoine
- intra gastrique
- intra rectal
- dans l'endomètre
- musculo aponévrotique
- à l'ombilic

et qui renferment parfois de la Silice.

-:-

I - HISTORIQUE

-:-

L'observation princeps a été faite par SHATTOCK en 1917 (45).

- Il s'agit d'un homme qui, à la suite d'une chute à bicyclette sur une route, avait eu une plaie de la lèvre inférieure rapidement cicatrisée.

- Onze ans plus tard, il consulte pour une lésion nodulaire de la lèvre inférieure, ferme, avec épiderme intact. A la suite de l'examen histologique de celle-ci, le diagnostic de lésion pseudo tuberculeuse est porté en raison de sa structure très évocatrice de tuberculose.

- Les examens complémentaires n'apportent aucune preuve en faveur de cette étiologie, par contre, au microscope en lumière polarisée on découvre des particules biréfringentes dans les cellules géantes. Il fait le rapprochement de cause à effet et énonce alors que le granulome silicotique (1) apparaît à un endroit où du matériel étranger a été introduit, en général comme la conséquence d'un accident,

2 qu'il apparaît sous forme de nodule après une période complètement asymptomatique qui se compte en années,

3 qu'il apparaît histologiquement comme un granulome épithéloïde simulant la tuberculose ou la sarcoïdose.

Puis viennent les observations de :

FAULDS en 1935, d'EDEN et BURNS en 1936,
elles se multiplient alors : ROBERTS, REFVEM, FREUDENTHAL.

En 1950, SOMMERVILLE publie une mise au point, tandis que parallèlement,

- les granulomes Berylliques sont étudiés par DUTRA, GRIER, De NARDI, HELWIG, MIDANA
- les granulomes talciques par GERMAN
- le granulome des nageurs par REES et BENNET, TALMACH et FRANCK.

On s'intéresse alors à sa pathogénie et on met en évidence :

1 Un phénomène de dissolution, en montrant que la silice se dissout dans les humeurs organiques avec formation d'acide silicique très réactif.

2 Un phénomène de piézoélectricité. EVANS et ZEIT ont montré que les cristaux asymétriques étaient plus fibroplastiques et que comprimés ils développent des charges électriques.

3 Un phénomène infectieux : GINSBERG et BECKER (22) traitent pendant cinq mois localement et par voie générale un granulome silicotique vérifié histologiquement par la présence de corps biréfringents. Ce traitement fit régresser les lésions et amena la guérison malgré la persistance de particules silicotiques. C'est dire le rôle important de l'infection surajoutée, rôle déjà connu pour d'autres granulomes à corps étrangers.

4 Un phénomène de réaction à un état particulier de la silice : l'Etat colloïdal et SHELLEY et HURLEY (46) montrent qu'une suspension de silice colloïdale pour certaines concentrations et pour certaines tailles de particules provoquent toujours un granulome silicotique.

-:-

II - RAPPORT DES OBSERVATIONS

-:-

OBSERVATION n°1 -

Monsieur B ..., 51 ans, cheminot à Gannat est accidenté du travail le 2 août 1949 : il se blesse au niveau de l'angle supéro-externe de l'orbite droit en heurtant le coin d'un wagon; La plaie est suturée. Revu le 16 janvier 1951, il présente une cicatrice noueuse et gênante sous laquelle s'est développé un kyste. Le 2 février, le Dr ROUHER pratique l'ablation de cette cicatrice. Il trouve un tissu fibreux cicatriciel sous-jacent à un petit kyste, se prolongeant assez loin dans la profondeur, ce qui oblige à cureter le rebord orbitaire du frontal. On note la présence de quelques particules noirâtres qui font penser à des débris de peinture ou de goudron. Drainage filiforme. Guérison.

L'aspect histologique est tout à fait particulier puisqu'il montre une infinité de formation micro-nodulaires giganto-épithélioïdes évoquant un peu la sarcoïdose de Besnier-Boeck.-Schaumann. Mais chaque follicule est centré par un petit cristal. Presque toujours le cristal apparaît enclavé dans un plasmode, mais parfois cependant, il gît dans le tissu interstitiel.

°

L'OBSERVATION n°2 est celle d'un homme suivi par BRUN et DUPERRAT pendant 2 ans.

Il s'agit d'un homme de 40 ans, exerçant la profession de peintre-plâtrier qui nous a été adressé en mai 1953, pour une iridocyclite bilatérale faisant penser à une étiologie bacillaire et nécessitant un examen général. Il n'y avait rien à signaler dans les antécédents éloignés. Six semaines environ avant les atteintes oculaires, le malade a commencé par être particulièrement asthénique avec une température subfébrile autour de 37°5-38°. De plus, il avait des troubles nerveux sub-

jectifs divers : sensation d'être rué de coups, crampes musculaires siégeant surtout dans les membres supérieurs, douleurs erratiques avec prédominance thoracique. De véritables névralgies intercostales paroxystiques survenaient à certains moments de la journée ou de la nuit. Enfin il y avait des paresthésies anormales avec impression de gouttes d'eau glacée tombant sur le thorax et le creux épigastrique.

L'examen du malade aux rayons X révéla la présence d'adénopathies hilaires bilatérales formant des masses peu volumineuses mais indubitables. Celles-ci permettaient de discuter la tuberculose mais l'âge du malade, trop tardif pour une primo-infection et surtout les algies qu'il présentait, nous ont orientés bien davantage vers une sarcoïdose. Nous avons trouvé alors une parotide nettement plus grosse à gauche qu'à droite, le malade avait en outre de la sécheresse de la bouche et une certaine difficulté de la déglutition. Il n'y avait pas au début de lésion cutanée ni de masses ganglionnaires périphériques. Les réactions allergiques à la tuberculine étaient négatives (seule la Cuti-réaction a été faite). Il n'y avait pas de paralysie des nerfs craniens, pas de modification des réflexes. Sur la face antérieure du thorax, il y avait des zones d'hyparesthésies au froid, et la piqûre, sans topographie précise. Nous avons pensé en définitive à un syndrome d'Heerfordt avec iridocyclite, tuméfaction parotidienne unilatérale, adénopathies médiastinales et signes d'atteinte nerveuse périphérique révélés par des troubles subjectifs nombreux.

L'évolution a confirmé ce diagnostic. La tuméfaction parotidienne devint bilatérale avec prédominance gauche et les troubles nerveux persistèrent pendant plusieurs mois avec des localisations diverses. Le malade présenta même des crises douloureuses épigastriques et abdominales, sans irradiation dorsale. Six mois après le début de l'affection, nous avons constaté la présence sur la face interne des deux avant-bras, vers la région du coude, de petites masses dont la biopsie a pu être faite : l'examen histo-pathologique a montré qu'il s'agissait bien de sarcoïdes et leur inoculation au cobaye fut négative. De plus, au milieu du front, apparut un nodule sous-cutané au sein même d'une petite cicatrice qui datait de 28 ans et qui était survenue à la suite d'une chute sur un mur de pierres sèches à l'âge de 12 ans. Ce nodule a pu être biopsié et l'examen histopathologique a révélé qu'il avait l'aspect d'un granulome silicotique :

"L'épiderme et le derme superficiels apparaissent normaux. Le derme profond est le siège de lésions sarcoïdosiques qui se poursuivent dans le muscle sous-jacent. Il s'agit de follicules giganto-épithéliales exactement délimités, séparés les uns des autres par des trousseaux fibreux plus ou moins compacts. Dès les premiers examens cette lésion diffère d'un

Besner-Boeck : les follicules sont trop petits, trop nombreux et surtout trop riches en cellules géantes. Parfois, certains follicules ne sont constitués que de cellules géantes, parfois même on trouve une énorme cellule géante isolée au sein du collagène. Il est intéressant de noter que certains follicules se développent dans la gaine périthéliale des vaisseaux, d'autres sont accolés aux filets nerveux. En examinant la coupe en polarisation, on trouve un certain nombre de cristaux, les uns sont enclavés dans les cellules géantes (ce sont souvent les plus gros), les autres se dispersent dans le tissu conjonctif (Professeur DUPERRAT).

En dehors de ces signes cliniques et dermatologiques particuliers, l'évolution et la réaction à la thérapeutique méritent d'être signalées. Au début, la Cortisone intra-musculaire a été essayée prudemment à petites doses (50 mg par jour). Les effets n'ont pas été heureux : l'asthénie et les troubles nerveux ont augmenté et il y a eu des poussées d'irido-cyclite. Devant cet échec, nous avons fait pratiquer de la vitamine B 1, en injection, à dose forte et nous avons donné de l'Isoniazide per os (300 mg par jour). Le malade a été rapidement amélioré et l'effet a été net surtout sur les troubles nerveux. Mais l'asthénie persista longtemps, sans hypotension (tension artérielle 11-7). Au bout de dix mois de repos, l'adénopathie avait rétrocédé et nous avons autorisé le malade à reprendre son travail. Tout alla bien durant cinq mois environ, puis il eut une nouvelle poussée fébrile, avec réapparition de la sécheresse de la bouche et tuméfaction parotidienne : à l'examen, les parotides, surtout à gauche, étaient dures et sensibles. Il n'y avait rien de nouveau au médiastin. Nous avons alors donné de l'Hydrocortisone par la bouche (2 comprimés par jour de 2 mg) et les troubles se sont amendés rapidement. Après 15 jours d'arrêt, le malade a pu reprendre son travail et va bien actuellement. La cuti-réaction à la tuberculine est devenue positive.

o

L'OBSERVATION n°3 est rapportée par le Pr B. DUPERRAT :

Le 26 novembre 1953, je reçois une biopsie envoyée par mon ami le Docteur FRANCOIS, dermatologiste à Tours, avec la fiche suivante :

"Madame R ..., 50 ans, Biopsie d'un élément du menton. En février 1953, épisode rhumatismal aigu pendant 3 semaines.

A ce moment, des lésions cutanées ont commencé à apparaître : sur la partie médiane de la lèvre supérieure et du menton, des petits éléments saillants, infiltrés, les uns ar-

rondis, fusiformes, les autres allongés, de teinte blanchâtre légèrement translucides ou de teinte rosée, sensibles au début, indolents actuellement. Le prélèvement a porté sur un des éléments les plus récents. Pas d'adénopathies. Pas de splénomégalie. B.W. négatif. Formule sanguine normale".

Mon examen (44818) aboutit au protocole suivant :

"Le derme est le siège d'un infiltrat fort compact constitué par des amas giganto épithélioïdes. Ces derniers ont des limites périphériques nettes. D'autre part, ils ne présentent aucune tendance à la caséification.

Conclusion : cet aspect évoque avant tout le diagnostic de sarcoïde de Besnier-Boeck-Schaumann". Toutefois j'ajoutais les lignes suivantes : "Mon cher Ami, je crois bien que ta malade présente un Besnier-Boeck. Mais je trouve dans la lésion un petit cristal. Je voudrais savoir s'il n'y a pas eu de traumatisme : chute de bicyclette ? car ce cristal est indiscutable".

Or, quelques jours après, FRANÇOIS me disait que cette dame avait fait une chute de bicyclette 19 ans auparavant, que les écorchures avaient siégé exactement aux places actuellement saillantes, et que pendant 19 ans les cicatrices étaient restées presqu'invisibles.

o

OBSERVATION n°4 -

Mme D..C.., 28 ans. En 1944, chute de bicyclette sur une route caillouteuse. Le traumatisme porte sur la tempe et l'avant-bras droit. Des plaies de l'avant-bras sont assez lentes à cicatriser ; les cicatrices deviennent saillantes à une époque qui ne peut être précisée.

En 1950, apparaît sur la tempe une plaque ovalaire d'aspect sarcoïdique.

En 1953, l'examen montre en outre, sur l'avant-bras, des élevures infiltrées, disposées en stries ressemblant à des traces de griffes, ainsi que trois petites tumeurs aberrantes.
Ces lésions évoquent le diagnostic clinique de maladie de Schaumann et de granulome silicotique.
Radiographie thoracique : images nodulaires pulmonaires disséminées. Aucune autre lésion viscérale.
Intradermo-réaction à la tuberculine à 10 unités : négative.

Calcémie : 118 mg p.1000.
Examen histologique : Pr DUPERRAT. Lésion de la tempe : infiltrats lymphocytaires péripileux avec follicules épithélioïdes arrondis , bien limités. Absence de cristaux. Lésions de l'avant-bras : follicules giganto-épithélioïdes du derme, avec cependant une délimitation et une régularité peut être moins nettes que dans la maladie de Schaumann, des zones de prénécrose et des plages inflammatoires banales séparant ces nodules sarcoïdiques.
Présence de cristaux.
Evolution : Disparition totale des lésions sarcoïdiques sous l'influence du Rimifon.

°

OBSERVATION n°6 -

Mme M ... 31 ans. A l'âge de 8 ans, chute de bicyclette avec plaies des genoux ayant nécessité une suture. Nouvelle chute il y a un an. Depuis un mois, les cicatrices se sont infiltrées et ont pris une teinte violacée, avec grains lupoïdes à la vitropression.

Biopsie : Granulome épithélioïde et giganto-cellulaire avec microcristaux en lumière polarisée.

Cette malade avait été soignée, il y a deux ans, pour tuberculose génitale et pleurale. Actuellement, cuti-réaction à la tuberculine négative. Intradermo-réaction à 10 U. positive. La plupart des nodosités ont disparu spontanément.

°

OBSERVATION n°7 -

Fillette de 10 ans, Mademoiselle Claude L ..., chute sur des silex qui a déterminé des plaies cutanées des genoux ayant nécessité une suture. Trois mois plus tard, la cicatrice s'infiltre, devient violacée et prend un aspect lupoïde.

La biopsie montre un granulome tuberculoïde avec de très nombreux cristaux en lumière polarisée.

Cette malade avait été traitée pour une primo-infection tuberculeuse. Elle a actuellement une cuti-réaction négative, avec intradermo-réaction $\pm$. La radiographie du thorax ne montre pas d'anomalies. La guérison a été obtenue par l'association d'Isoniazide et d'acide per-amino-salicylique.

OBSERVATION n°8 -

Madame Marie T..., femme de 38 ans. A l'âge de 13 ans, traumatisme ayant déterminé sur la région malaire supérieure gauche et le coude droit des cicatrices linéaires qui, depuis 2 ans, sont devenues pseudo-chéloïdiennes mais jaunâtres, avec net infiltrat à la rétro-pression.
Biopsie : Granulome tuberculoïde avec nombreux cristaux. Une des nombreuses cellules géantes contient un corps ostéroïde.

Cuti- réaction et intradermo-réaction à la tuberculine négatives. Radiographie du thorax normale.

°

OBSERVATION n°9 -

M. Marius R..., 47 ans. Il y a vingt ans, s'est fait faire sur les bras et le torse des tatouages comportant des dessins linéaires bleus réalisés à l'encre de Chine, réhaussés de plaques rouges obtenues par l'inclusion de poudre de briques.

Depuis six mois, toutes les plaques tatouées en rouge se tuméfient progressivement et se surélèvent en prenant une teinte brun rougeâtre. L'aspect lupoïde est confirmé par la présence d'un infiltrat jaunâtre à la vitropression et la mollesse des nodules dans lesquels le scarificateur de Vidal pénètre aisément. Les dessins bleus n'ont subi aucune modification. En même temps, légère atteinte de l'état général.

Cuti-réaction à la tuberculine négative. Intradermoréaction à 3 U. positive.

Radiographie du squelette normale, mais présence de volumineuses adénopathies hilaires droites.

Biopsie : nodules épithélioides et giganto-cellulaires sans nécrose avec très nombreux cristaux en lumière polarisée. Affaissement des lésions par l'Isoniazide.

°

OBSERVATION n°10 -

Madame Berthe B ... 61 ans, a, depuis 1915, sur le genou gauche, une cicatrice consécutive à une chute. Après quarante

ans de quiescence complète, cette cicatrice a un aspect sarcoïdique avec un infiltrat lupoïde à la vitropression.
La biopsie montre des infiltrats lymphohistiocytaires avec peu de cellules épithélioïdes, mais quelques cellules géantes dont l'une contient un corps astéroïde ; sur le fragment se voient plusieurs cristaux biréfringents dont l'un est très volumineux. Les réactions tuberculiniques sont négatives.

Le cliché pulmonaire est normal. La radiographie des phalanges révèle, par contre, un élargissement trabéculaire du type alvéolaire, qui peut être considéré comme un stade initial d'ostéite cystoïde.

Peu de modifications des lésions sous l'influence de l'Isoniazide.

°

OBSERVATION n°11 -

Madame Odette B..., 36 ans. Chute sur route goudronnée à l'âge de 8 ans, nécessitant la pose d'agrafes. Depuis 18 mois, apparition de nodules violacés sur les 2 genoux, avec infiltrat lupoïde à la vitropression. Il existe des lésions identiques sur le visage, notamment à la pointe du nez, l'angle interne de l'oeil, le front.

- Cuti-réaction négative au moins à 3 reprises.
- Sur le cliché radiologique, présence d'adénopathies médiastinales.
  Amaigrissement de 5 kgs en six mois et petites poussées fébriles.
  Biopsie d'une lésion du genou et d'un nodule de l'angle interne de l'oeil droit : infiltrat tuberculoïde, mais sans microcristaux en lumière polarisée. Sous l'influence de l'Isoniazide, toutes les lésions infiltrées se sont affaissées.

-:-

III - ETIOLOGIE

-:-

Son originé est la pénétration de la silice dans les couches sous-épidermiques. Il faut pour que se développe un granulome silicotique que celle-ci persiste à l'endroit du traumatisme ce qui explique :

I°- que le terrain d'élection des granulomes silicotiques soit les régions découvertes

2°- que ce sont sur les plaies anfractueuses et déchiquetées, qui permettent mal un bon nettoyage de celle-ci, ou bien les plaies négligées, que va se développer préférentiellement celui-ci.

3°- que le terrain soit riche en silice ou en ses dérivés et présents en fines particules : c'est le cas des terrains sablonneux, des gravillons, des terrains rocheux poussiéreux.

Nous savons à l'heure actuelle que la brique, le ciment, la terre battue, le silex, les gravillons, le kaolin, le sable, l'ardoise, la silice, le talc peuvent donner des réactions à C.E. : Dans toutes ses substances nous retrouvons la silice.

IV - DEBUT CLINIQUE

-:-

Il est marqué par l'apparition d'un nodule, d'une infiltration, mais il faut bien insister sur la période de latence.

En effet la relation de cause à effet entre le traumatisme initial et le développement actuel n'est pas toujours facile à mettre en évidence pour plusieurs raisons :

I°- la plaie dont nous avons parlé tout à l'heure a cicatrisé et guéri.

2°- Si dans les cas où elle était anfractueuse il persiste une cicatrice, celle-ci peut égarer en évoquant une cheloïde tardive, un fibrome sur cicatrice et surtout un kyste épidermoïde traumatique.

3°- Dans les cas où elle était minime, elle est devenue imperceptible.

4°- Le malade bien souvent ne se rappelle pas le traumatisme.

5°- La période de latence qui sépare le traumatisme du développement de la lésion actuelle est souvent très long, se comptant le plus souvent en année, 5 ans, 10 ans, 20 ans, 56 ans dans le cas de CARTON.

6°- On retrouve parfois une cause déclenchante :

- plaie sur l'ancienne cicatrice
- infection surajoutée qui rend compte de la régression possible sous antibiothérapie que l'on rencontre dans certaines observations par l'auréomycine (GINSBERG et BECKER)(22) ou l'Isoniazide (DEGOS et CIVATTE) (9).

V - CARACTERES CLINIQUES

-:-

Quoiqu'il en soit après un début clinique le plus souvent spontané, la lésion va continuer à évoluer pour prendre différents aspects :

1) La taille : elle est variable pouvant prendre l'aspect soit d'une papule dermo épidermique, plus ou moins saillante, bien limitée isolée ou s'agglomérant en plaque,

soit d'un nodule ayant le volume d'un noyau de cerise à celui d'une noix parfois plus, saillant ou sans relief, entouré d'une infiltration variable.

2) La consistance : certains éléments sont presque mous, d'autres ont une dureté quasi cartilagineuse, parfois on retrouve une fluctuation : tumeur kystique.

3) La peau en regard peut être normale, ou prendre une couleur rouge violacée ou rose jaunâtre. La vitropression y fait apparaître de petits grains lupoïdes. Dans un certain nombre de cas elle est croûteuse, voire ulcérée. Enfin suivant le relief des lésions, elle apparaît lisse ou bosselée.

4) Le siège des lésions, malgré leur apparente multiplicité est caractéristique. Le lieu d'élection sont les régions qui sont découvertes, saillantes, exposées aux traumatismes :
pour la tête : le front, l'arcade sourcillère, le menton, le cuir chevelu
pour les membres supérieurs : les coudes, les avant-bras, les doigts
pour les membres inférieurs : les genoux, les crêtes tibiales

Il faut en outre noter dans ces régions la disposition en stries parallèles reproduisant l'aspect "d'écorchure" provoquée par le traumatisme initial.

5) Différents aspects peuvent s'associer chez un même malade s'il y a des lésions multiples, ce qui n'est pas rare.

6) Ces lésions sont en général indolores, parfois sensibles surtout à la palpation, ce qui peut amener le malade à consulter.

7) La mobilité est fonction de l'infiltration,

- Si celle-ci est superficielle, elles sont mobiles sur les plans sous-jacents

- Un envahissement s'accompagne d'une adhérence aux plans profonds dont il est souvent difficile d'apprécier cliniquement le niveau.

- En général elles n'adhèrent pas à l'épiderme mais ceci n'est pas constant.

8) Enfin il faut noter l'absence d'adénopathies satellites, fait caractéristique et constant.

-:-

VI - MISE EN EVIDENCE PAR LES EXAMENS PARACLINIQUES DE L'ETIOLOGIE SILICOTIQUE

-:-

Ils ont pour but de mettre en évidence :

- une réaction à corps étrangers
- de montrer que celui-ci est formé de silice.

1 La radiographie peut déjà apporter de précieux renseignements:

- soit en montrant des fragments de corps étrangers siègeant dans la peau ou dans les muscles sous-jacents

- soit une érosion du périoste par l'infiltration granulomateuse, ce qui peut arriver au niveau des crêtes tibiales par exemple.

En dehors de ces cas, la radio n'apporte pas de renseignements directs.

2 L'essentiel est l'examen anatomopathologique de la lésion après ablation chirurgicale.

- En général il n'y a aucune lésion de l'épiderme faisant partie de la réaction granulomateuse.

- Le granulome occupe d'ordinaire le tissu dermo-hypodermique. Il se présente sous l'aspect de follicules épithélioïdes et giganti-cellulaires qu'on ne saurait mieux comparer qu'à la Sarcoïde de B-B-S.

- Les follicules peuvent être exactement délimités, des lymphocytes forment volontiers une couronne à la périphérie des nodules, mais on peut en trouver sous forme d'un infiltrat discret pur ou parfois avec quelques plasmocytes.

- La nécrose existe, cette nécrose se présente en aires mal limitées qui siègent plutôt entre les follicules qu'au centre de ceux-ci. Elle affecte par ailleurs un type fibrinoïde plutôt que caséeux.

- Le tissu conjonctif peut être normal, dans ce cas les faisceaux collagènes séparent les nodules de l'épiderme et les uns des autres, mais le plus souvent il y a une réaction fibreuse plus ou moins dense autour des nodules.

- Enfin il faut insister sur la valeur diagnostique de la présence de corps étranger :

- que l'on peut déjà sentir sous la lame du microtome
- ou bien parce que arraché lors de la coupe par celle-ci, il a déchiré le tissu provoquant une fente déchiquetée qui éveille l'attention de l'histologiste
- tantôt ils sont assez volumineux pour être "dépistés" au cours d'un examen histologique de routine
- plus souvent ils sont trop petits pour être perçus à l'examen direct mais on peut les chercher :
  - dans les cellules géantes
  - dans les nodules des cellules épithéliales
  - dans le tissu scléreux
  - dans une masse de nécrose

- Quant aux ganglions satellites, exceptionnellement ils peuvent être sarcoïdosiques mais de toute façon on n'y rencontre jamais de cristaux.

C'est dire l'importance de faire un examen en lumière polarisée sur lequel nous reviendrons.

Ainsi, l'aspect histologique fait discuter essentiellement :

1°- La tuberculose mais on ne retrouve pas de Bacille de Koch à la coloration de Zoehl-Nielsen, l'inoculation au Cobaye est négatif.

2°- La sarcoïdose de B.B.S.

- Les cellules géantes, les cellules épithélioïdes, une couronne lymphocytaire sont des éléments semblables. L'absence de nécrose caséeuse est un critère classique du B.B.S. mais, comme dans le granulome silicotique, on peut retrouver de la nécrose fibrinoïde.

- Les corps astéroïdes situés à l'intérieur des cellules géantes, le plus souvent dans celles de type Langhans, ressemblent à une petite étoile formée de filaments droits ou incurvés disposés en rayon autour d'un corpuscule central. Ils peuvent se rencontrer dans le B.B.S. et le granulome silicotique mais ce sont des éléments rares.

- Une autre formation peut se voir parfois dans les cellules géantes des Sarcoïdes. C'est le corpuscule de Schaumann qui peut être confondu avec les corps étrangers silicotiques inclus dans les cellules géantes.

- Une autre erreur à éviter est de prendre ces cristaux pour des artefacts mais on les retrouve sur des coupes seriées.

C'est pourquoi nous adoptons pleinement la recommandation de REFVEM et de SOMMERVILLE en examinant par esprit de système en lumière polarisée tout granulome et toute sarcoïde quels qu'ils soient.

Encore faut-il disposer d'un excellent appareillage optique car certains cristaux sont si petits, si tenus, qu'ils peuvent passer inaperçus même à un observateur entraîné. Ils apparaissent sur un champ noir comme des points brillants, biréfringents d'un éclat très blanc et à plus fort grossissement on voit que ces points correspondent à des cristaux de taille et de forme différentes : polygonaux ou en fines spicules, très rarement arrondies. Les gros fragments ont en général endommagé le tissu lors de la coupe, c'est pourquoi on les trouve au centre ou sur les bords des hiatus qu'ils ont provoqués.

Cependant il convient de ne pas prendre pour des cristaux biréfringents certaines formations telles que : poils, kératine, muscles striés, aponévrose, globules rouges qui peuvent être biréfringents.

Par ailleurs, il est d'autres cristaux biréfringents :

- acides organiques
- chlorure de sodium
- particules de verres

pour lesquels l'examen par un spécialiste de minéralogie peut s'avérer très utile.

Voici un exemple de protocole que nous devons à M. ORCEZ, Professeur de Minéralogie au Museum de Paris. Il s'agit du cas de LIMOUSIN et DUPERRAT (35) :

"On constate la présence de lamelles à biréfringence élevée atteignant 0,008 à 0,015 à extinction droite allongée suivant ng.
Un cristal plus volumineux que les autres atteint 100 μ de long sur 40 de large ; la plupart des cristaux ont 25 μ sur 10.
Mais certains sont fort petits : 2 microns sur 1.

Il est possible qu'il existe deux minéraux : d'une part un minéral phylliteux, mica ou talc, mais ce n'est pas sûr, d'autre part un minéral aciculaire.

Celui-ci disposé tantôt en fibres isolées, tantôt en agrégats de fibres, est abondant. Il rentre dans le groupe des asbestes ou mieux des chrysotiles.

De toute façon l'hypothèse de quartz peut être formellement rejetée".

3 - Le microscope électronique a permis une étude plus approfondie des cristaux et de leur environnement. Ainsi POLICARD a montré (42) pour la silicose pulmonaire 3 faits essentiels :

a) qu'il existe un grand nombre de particules silicotiques submicroniques qu'on ne peut évidemment pas voir au microscope ordinaire.

b) l'importance des lésions du collagène n'est pas fonction de la densité siliceuse : certaines zones très fibreuses sont vierges de silice.

c) surtout on trouve autour des particules de silice une substance floue qui les attache aux fibrilles collagènes : cette "colle" explique le caractère non migrateur des particules et, en particulier, l'absence de drainage dans le courant lymphatique.

4 - C'est IRWIN (30) qui a montré l'importance de la micro incinération acide pour la mise en évidence des restes de silice.

Elle se fait par incinération d'une coupe après fixation dans le formol et inclusion dans la paraffine à 600° pendant une heure, le résidu correspond à la quantité totale de matière anorganique. Le contact avec de l'acide chlorhydrique à 5 % fait disparaître toute substance non silicotique.

Ainsi les tissus autres que le tissu pulmonaire et les ganglions trachéo-bronchiques contiennent une quantité de silice inférieure à 80 mg % (en mg pour 100 grammes de tissu desséché). Dans tous les cas où il a été trouvé dans la peau un chiffre supérieur à 80 mg %, l'examen microscopique a montré la biréfringence caractéristique de silice exogène.

BELT, IRWIN et EING étudiant les processus inflammatoire et tuberculeux ont montré que ceux-ci ne provoquent pas de modification en quantité de la silice. La présence de cristaux

biréfringents dans un granulome cutané avec une quantité supérieure à 80 mg % de silice permet donc d'affirmer la nature exogène des cristaux de silice.

5 - L'analyse spectrophotométrique permet aussi une détermination de la silice.

6 - Enfin l'analyse du sol et des lieux de l'accident serait très intéressante mais elle est rarement possible.

-:-

VII - ETUDE EXPERIMENTALE

-:-

A) En 1933 GARDNER et CUMMINGS (20) furent les premiers à étudier les effets des injections de silice dans la peau des animaux. Utilisant des particules de quartz de 1 à 3 microns, ils trouvèrent très peu de formation de granulome.

B) En 1935 FALLON et BANTING (18) dans une étude similaire mais utilisant une suspension de crystal de quartz de 2 à 3 % et de taille plus petite purent présenter une analyse temporelle parfaitement détaillée de la formation des granulomes silicotiques dans le tissu sous cutané des oreilles de lapins.

. Au bout d'une heure environ, on trouve des polynucléaires en abondance

. Au bout de six heures apparaissent les monocytes

. En une semaine, le nombre des monocytes surpasse le nombre des polynucléaires

. Après 11 jours, on trouve en outre des plages d'histiocytes

. A trois semaines, ces histiocytes représentent la majeure partie des cellules

. De la 9e à la 16e semaine, ils présentent une structure épithélioïde

. Après sept mois, ces cellules épithélioïdes persistent mais il y a une certaine régression de la réponse cellulaire si bien que les cellules en fuseau et les espaces clairs intercellulaires prédominent.

Ces mêmes auteurs ont injecté aussi des particules de silice pure et il est intéressant de noter qu'elles n'ont pas provoqué l'apparition de réaction mais des points noirs aux endroits d'injection : c'est le principe du tatouage.

Finalement, utilisant un silicate la Séricite, ils montrent que l'on retrouve des particules de silice biréfringents à l'intérieur des cellules géantes.

C) En 1937 GARDNER (21) insista sur le fait que les dérivés de la silice peuvent mimer en tous points l'aspect histologique de la tuberculose. Le phagocyte peut mourir et la silice en concentration excessive peut provoquer une nécrose voisine de celle d'une tuberculose avancée.

Il insista sur le fait que la silice n'est pas antigénique. Une injection de silice à des animaux silicotiques produit la même réaction que chez les témoins. Finalement il montra ce fait singulier que le taux de réaction du corps au quartz est inversement proportionnel à la taille de la particule. Un crystal brut de 2,5 grammes de quartz implanté dans le tissu sous-cutané d'un porc de Guinée ne fait naître aucune réponse en un an, tandis qu'au contraire, les petites particules peuvent susciter des réponses rapides.

D) REFVEM (43) faisant des injections intradermiques chez l'homme montra que les grandes particules de quartz (80 à 280 microns) ne produisent pas de réaction, ni macroscopique ni microscopique ; cependant les injections du même matériel dans un état pulvérulent (5 à 20 microns) provoque des tubercules épithélioïdes. Il en était de même avec le talc (silicate de magnésium). La réaction était spécifique de la silice puisque la poussière de diamant (99 % de Carbone) en particule de taille variable (0,5 à 3 microns) et (6 à 12 microns) ne produit aucune réponse même à l'injection d'une suspension à 1,5 %.

De ce qui précède il paraît donc évident que le granulome silicotique est une entité distincte.

E) EPSTEIN (15) essaie d'expliquer sa pathogénie. Il considère la formation du granulome comme étant précédée par 3 phases pouvant prendre des années.

1°- Une hydrolyse du matériel étranger
2°- Libération de cristaux asymétriques de dioxyde de silicium
3°- Induction d'une réaction cellulaire de sensibilisation.

Il explique de cette manière :

. la rareté du granulome silicotique sur la base que c'est un phénomène d'immunité,

. la longue période de latence asymptomatique par le temps nécessaire à l'hydrolyse et l'induction de l'hypersensibilité.

- Contre la conception d'allergie, se dressent les découvertes de REFVEM qui montrent une réponse normale à l'injection intradermique de silice, aucune altération des tests cutanés.

F) Pour une meilleure compréhension de la pathogénie du granulome silicotique, il est inévitable que nous étudions la composition chimique de la silice. Actuellement nous connaissons les propriétés de très nombreux composés de la silice, du point de vue chimique et biologique. Il y a des composés siliceux sur toute la terre et il y en a qui mystérieusement provoquent une maladie : la Silicose.

L'élément silicium peut être comparé avec le Carbone à propos de sa distribution sur la terre mais il ne se rencontre pas libre à l'état naturel, il se rencontre comme l'élément acide d'une très grande famille d'oxyde.

Le dioxyde de silicium ($Si\ O_2$) forme la plus simple ou silice est bien connu puisque c'est le composant essentiel du sable. A vrai dire la silice entre dans la composition de nombreux complexes chimiques pour former plus de 800 minéraux. Parmi les principaux, on peut citer : le quartz, la tridymite, la cristobalite, l'opal, l'orthoclase, l'albite, l'anartite, la leucite, le talc, le kaolin, le mica, la tourmaline, le zircon.

Il sort de cette énumération que les silicates se présentent bien différemment.

D'autre part, il est à noter que c'est la structure spécifique cristalline du quartz qui rend compte de la piézoélectricité de certains minéraux. En effet le quartz cristallise sans centre de symétrie et pour cette raison peut produire une faible charge électrique chaque fois qu'une pression est exercée sur lui. Ces minéraux pour lesquels la silice entre dans leur composition sont susceptibles de transformations physiques et chimiques qui libèrent la silice. KING et BELT font observer que la dégradation des minéraux tels que l'orthoclase est caractérisée par la libération de silice colloïdale.

- Les forces physiques interviennent simplement par la réduction de taille des particules. Ainsi on retrouve la séquence classique allant du gravier : (2 mm) au sable : 0,05 à

2 mm, à la vase : 0,005 à 0,05 mm et finalement à la glaise, en dessous de 0,005 mm.

- Le processus de dégradation chimique mérite un examen plus minutieux puisque c'est une réaction identique qui se produit pour le matériel étranger siliceux quand il est introduit dans la peau ou demeure à la surface du globe.

TREFETTA classe les types essentiels de dégradation chimique en géologie, en oxydation, hydratation, carbonisation, dissolution.

Le résultat de ces quatre réactions est la libération de silice colloïdale et de silicates minéraux. Les six équations chimiques suivantes peuvent aider à percevoir la direction que la dégradation chimique peut prendre, bien qu'elles ne décrivent pas exactement la complexité des changements.

a) $2\,K\,Al\,Si_3O_8 + CO_2 + 2\,H_2O \rightarrow H_4\,Al_2\,Si_2O_2 + 4\,SiO_2 + K_2CO_3$

(Orthoclase) (Kaolinite) (Silice)

b) $3\,K\,Al\,Si_3O_8 + CO_2 + H_2O \rightarrow KH_2\,Al_3\,Si_3\,O_{12} + 6\,SiO_2 + K_2\,CO_3$

(Orthoclase) (Muscovite) (Silice)

c) $2\,Na\,Al\,Si_3O_8 + CO_2 + 2H_2O \rightarrow H_4\,Al_2\,Si_2O_9 + 4\,SiO_2 + Na_2\,CO_3$

(Albite) (Kaolinite) (Silice)

d) $3\,Na\,Al\,Si_3O_8 + CO_2 + H_2O \rightarrow Na\,H_2\,Al_3\,Si_3\,O_{12} + 6\,SiO_2 + Na_2CO_3$

(Albite) (Paragonite ou mica) (Silice)

e) $6\,H_2\,K_2\,Mg\,Fe\,Al_4\,Si_6\,O_{24} + 20\,Ca\,CO_3 + 4\,CO_2 + 30 \rightarrow$

(Biolite)

$2\,(H_5\,Ca_{10}\,Al_{12}\,Fe_3\,Si_{15}\,O_{65}) + 6\,SiO_2 + 18\,Mg\,CO_3 + 6K_2\,CO_3 + H_2O$

(Epidote) (Silice)

f) $6\,Mg\,Fe\,Si\,O_4 + 4\,H_2O + O_2 \rightarrow 2\,H_4\,Mg_3\,Si_2O_3 + 2\,Fe_3O_4 + 2\,SiO_2$

(Olivine) (Serpentine) (Silice)

Dans chaque cas, de la silice colloïdale est formée. Finalement il est à remarquer que chaque minéral a son potentiel propre pour tel type de réaction. Les minéraux basiques sont les plus réactifs et la Muscovite la moins susceptible de réaction chimique. De nombreux facteurs du milieu tel le pH, la température, le degré d'hydratation, la composition chimique s'inscrivent au tableau mais les géologistes estiment que l'ordre décroissant de sensibilité à la dégradation chimique est le suivant parmi les roches usuelles : - Olivine, Feldspath, Pyroxène, Amphibole, Biotite, Muscovite. En décrivant les produits terminaux d'une telle dégradation des roches, nous avons insisté sur l'aspect colloïdal de la silice libérée.

Mais qu'est-ce que la Silice colloïdale ? (29)

C'est en 1860 que GRAHAM fit ses classiques recherches sur l'Etat Colloïdal de la matière, utilisant la silice ; depuis lors, les chimistes ont établi qu'une des caractéristiques principales des systèmes de silice hydratée est leur aptitude à former des solutions colloïdales. GRAHAM utilise le terme colloïde, du grec colle, pour caractériser un état physico-chimique de la matière dans lequel les particules ne sont pas dans une vraie solution, mais plutôt dans un état de dispersion stable qui, dans certaines conditions peut former un gel.

La silice colloïdale est la silice qui est disposée en particules de taille allant de 1 micron à 100 microns ; ainsi ce n'est pas de la silice en solution moléculaire vraie (particules inférieures à 1 micron) ni une suspension dans laquelle les particules ont une taille supérieure à 100 microns. Elle est assez fine pour passer à travers un filtre en papier et pour être invisible au microscope optique mais pas assez pour être une solution. Le terme colloïdale désigne donc plus la taille et la forme des particules que leur formule chimique. Cette silice colloïdale est utilisable en particules de taille variée et en concentration pouvant aller jusqu'à 30 %. Ces particules ont une charge négative et en présence d'électrolytes, peuvent former un gel, c'est-à-dire un système rigide dans lequel l'eau est "pris au piège" au sein des particules. Une molécule de silice peut alors retenir jusqu'à 40 molécules d'eau.

G) Ainsi, après qu'EPSTEIN est remarqué, comme nous l'avons dit précédemment que seules certaines tailles de particules de silice provoquaient une réaction et la dégradation possible des composés siliceux dans le corps humain, il était intéressant de faire des études expérimentales avec de la silice colloïdale qui remplit ces deux conditions.

I°- Protocole expérimental

C'est ce qu'ont fait SHELLEY et HURLEY (47) sur des volontaires bien portants, jeunes Blancs ou Noirs, de sexe masculin. Des formes variées de silice furent injectées, dans le derme, sur le tronc, les avant-bras et, après des périodes variées, les biopsies obtenues furent étudiées sur coupes histologiques sériées pour analyse chimique, micro incinération acide. Aucune des matières ne fut injectée par voie sous-cutanée étant donné la grande difficulté à dissocier la formation du granulome primaire du granulome secondaire en suivant la libération d'acides gras et de savons, de la graisse.

Le matériel suivant fut injecté, chacun à dix hommes, en intradermique, jusqu'à concurrence de 0,05 ml.

I°- Sable fin commercial en suspension saline à 1 %
2°- Acide silicique en suspension saline à 1 %
3°- Poudre de gel de silice en suspension saline à 1 %
4°- Silicate de magnésium (asbeste) en suspension saline à 1 %
5°- Silicate de sodium en solution à 1 %
6°- Silice colloïdale en solution à 0,01% } fait à partir
7°- Silice colloïdale en solution à 0,1% } du **Ludix LS:**
8°- Silice colloïdale en solution à 1% } Solution colloïdale à pH 8,4 à une concentration de 30 % avec des particules de 15 millimicrons.
9°- Silice colloïdale en solution à 0,01% } fait à partir
10°- Silice colloïdale en solution à 0,1% } du Ludix SM:
11°- Silice colloïdale en solution à 1% } solution colloïdale à pH 8,5 à une concentration de 15 % avec des particules de 7 millimicrons.

2°- Résultats

Dans aucun cas, le sable fin commercial, l'acide silicique, la poudre de gel de silice n'ont produit de réponse palpable dans la peau après observation à 1, 2 et 4 semaines. Les études biopsiques des lieux d'injection ne révélant pas de réponse épithélioïde appréciable.

- Six des dix hommes ayant reçu les injections intradermiques de silicate de magnésium (suspension à 1 % d'Asbeste) montrent une réponse palpable variable qui disparut complètement progressivement. L'examen histologique révéla que les filaments d'asbeste avaient provoqué une réponse à cellules géantes et épithélioïdes.

- Les dix hommes qui reçurent une injection intradermique de solution de silicate de sodium montrèrent une réaction inflammatoire ; en suivant la papule, celle-ci persista plus d'un mois. La biopsie révèle une réponse granulomateuse non épithélioïde.

- La silice colloïdale (Ludix LS) fut étudiée plus attentivement.

  - aucun des sujets ne montra de réponse avec la solution à 0,01 %
  - cependant à 0,1 % six des dix hommes montrèrent une petite réponse papuleuse qui persista pendant une période de six semaines, mais disparue alors, si bien qu'au bout de 30 mois les lieux d'injection n'étaient plus palpables.

- Quant à la dilution à 1 %, elle produisit une réponse palpable définie chez tous les sujets. Initialement ce fut une papule inflammatoire sensible, mais d'un bout à l'autre d'une période de plusieurs semaines, elle perdit sa nuance érythémateuse, restant ferme, doucement pigmentée, insensible. Ces dix sujets plus un autre groupe de 10 personnes qui reçurent une injection similaire de silice colloïdale à 1 % furent à plusieurs reprises suivies sur une période de 8 mois. Dans la dernière partie de cette période d'observation, la plupart des lésions ont complètement disparu, si bien qu'au bout de 8 mois il ne resta plus que 2 sujets qui présentaient une papule bien définie, chez les autres, la lésion subit une involution spontanée sans trace.

- Les études avec les plus petites particiles de silice (Ludix SM) donnèrent pour l'essentiel le même résultat.

Finalement les études sur les réponses histologiques à l'injection d'une solution de silice colloïdale à 1 % montrèrent les résultats suivants :

- à 24 h on peut déjà trouver des cellules épithéliales dans la réponse inflammatoire
- après 3 jours on rencontre une réponse à cellules géantes et des phagocytes
- à 10 jours celles-ci sont différenciées vers le type cellules épithélioïdes sarcoïdosiques
- à 2 mois le type sarcoïdosique est complètement développé.

Il est important de noter que la présence de silice colloïdale pure ne peut être vue sous forme de corps biréfringents étant donné la taille des particules : 7 millimicrons. Cependant la microincinération acide a montré que celles-ci étaient toujours présentes.

Ainsi l'étude chez l'homme d'injection de silice intradermique montre que la silice sous forme non colloïdale ne provoque pas de granulome épithélioïde. Réciproquement toutes les 3 formes de silice colloïdale produisent une réponse épithélioïde à des degrés fonction de la concentration.

Le silicate de magnésium (Asbeste) reste une forme intermédiaire dans laquelle il est rapidement converti en silice colloïdale ; les longues fibres d'asbeste deviennent de fines particules colloïdales qui l'une après l'autre provoquent une réponse épithélioïde.

L'injection de matériel à l'état moléculaire dans la peau est essentiellement une injection intra lymphatique dans laquelle presque tout le matériel est rapidement dispersé.
Dans l'état colloïdal, la silice ne peut se disperser, elle apparaît comme prisonnière.

-:-

VIII - PATHOGENIE

-:-

Comment ceci explique-t-il la pathogénie de la clinique du granulome silicotique ?

Toute grande particule étrangère de matériel siliceux est soumise pendant une période de plusieurs années à une action chimique constante de la part des tissus liquides comme cela se produit dans la dégradation géologique. Nous avons vu que ces réactions libèrent de la silice colloïdale. Dès qu'un certain taux critique est obtenu, la formation granulomateuse commence et comme on l'observe cliniquement cette réaction dure plusieurs mois jusqu'à ce que toutes les particules de silice soient ingérées. Alors sur une période de plusieurs années, l'involution spontanée peut avoir lieu, étant donné que la silice est lentement métabolisée et éliminée, peut être comme les complexes mucopolysaccharidiques solubles.

Il peut être intéressant de remarquer que les nombreuses différences cliniques notées dans les granulomes silicotiques peuvent être expliquées sur les bases de la différence dans le matériel introduit dans la peau et dans sa fragmentation. La grande taille des particules, la présence d'aluminium, un plus grand pourcentage de quartz peuvent tous être source d'une prolongation de la période de latence.

En dehors de ces différences dans le matériel introduit, des différences dans le milieu récepteur peuvent modifier la réponse .

Ainsi, un tissu liquide de pH bas,
- une circulation locale plus rapide
- un traumatisme local
- une infection locale surajoutée

peuvent être attendus pour raccourcir la période de latence.

Inversement, une coque fibreuse autour du matériel peut allonger le temps de production de l'état colloïdal.

Il est important de noter que les granulomes silicotiques ne rassemblent pas nécessairement

- les signes classiques de réaction à corps étrangers,
- les corps étrangers biréfringents,
- cellules géantes et épithélioïdes.

En effet si la silice est introduite sous forme colloïdale ou est complètement transformée en silice colloïdale, on peut ne pas trouver les corps biréfringents classiques. Cependant alors, la microincinération acide pourra déceler sa présence. C'est pourquoi REFVEM (43) suggérait que la silice pouvait entrer dans la pathogénie de certains cas de sarcoïdose.

- N'importe quel autre métal peut-il produire ce phénomène de granulome colloïdal ? Peut être certains bien que la silice semble être l'unique ; c'est en tous cas celui qui est rencontré sous forme colloïdale le plus fréquemment.

Les chimistes peuvent produire des particules colloïdales des principaux métaux mais en général seulement à une concentration trop faible pour provoquer la production d'un granulome ; en outre, nombreux peuvent être assez toxiques pour provoquer d'autres formes d'inflammation chronique.

Par exemple le Zirconium (46) :

- Celui-ci, introduit dans la peau à l'état colloïdal produit régulièrement une réponse granulomateuse mais elle n'est pas épithélioïde.

- Par contre, introduit sous forme de sel de Zirconium, il peut produire une réponse épithélioïde, mais celle-ci est bien différente comme nous allons le voir de la réponse obtenue avec la silice colloïdale. Cette découverte a été faite parce que les sels de Zirconium sont utilisés dans les déodorants en sticks,et il arrive que chez les femmes, après rasage de l'aisselle à la lame, suivie d'écorchure, l'application d'un déodorant en sticks provoque l'apparition d'une lésion papulaire chronique.

Mais en étudiant de plus près cette réaction on s'aperçoit :

1) que ce fait arrive uniquement chez les personnes qui ont développé une hypersensibilité au Zirconium.

2) que cet état de fait persiste. De nombreux tests cutanés ont montré que ces personnes gardaient une hypersensibilité au Zirconium et ce, tout au long des années durant laquelle l'expérience fut poursuivie. Cette réponse se développe

quel que soit le point d'inoculation du Zirconium, une fois les sujets sensibilisés.

3) La réaction est acquise : toutes les personnes étudiées avaient, avant l'expérience, une réponse négative au Zirconium. Il n'y a donc pas apparemment d'erreur innée du métabolisme quant au Zirconium.

4) La réaction nécessite une quantité infime de produit : une solution de sel de Zirconium diluée au un cent millième produit encore une réaction chez les sujets sensibilisés.

5) La réaction est spécifique : chez ces sujets sensibilisés au Zirconium, l'introduction d'une quantité minime d'un sel de Beryllium, de silice, ou d'un autre élément ne provoque pas de réaction. On peut donc dire que ce mode de réaction

a) qui survient après sensibilisation du terrain
b) qui, une fois acquis, persiste
c) qui nécessite une quantité minimum de produit
d) qui survient pour un élément spécifique

est un mode de réaction de type allergique d'hypersensibilité.

On peut comparer cette réaction au Zirconium, au test de Kveim. Les deux réactions sont intradermiques et il est important de noter que la réaction demande un certain temps pour se développer. Après dix jours, chez les sujets sensibilisés au Zirconium, on ne trouve dans la peau qu'une infime réaction. Microscopiquement il n'apparaît rien avant la formation des cellules géantes. Après une période de plusieurs semaines, la réponse granulomateuse à cellules épithéliales vraies apparaît. De même qu'avec le test de Kveim, ce n'est pas une réponse qui peut être lue en 48 heures, elle demande 4 à 6 semaines.

Ainsi une réaction de type sarcoïde peut arriver pour une réaction soit de type allergique, soit de type non allergique. L'aspect histologique est le même, mais la pathogénie est remarquablement différente. Ces études suggèrent que la réponse sarcoïdosique doit être considérée comme un type de réaction capable d'être induit par de nombreuses substances étrangères spécifiques. Quelques unes de ces substances peuvent être des allogènes, d'autres des particules colloïdales ; c'est pourquoi les recherches doivent continuer non pour rechercher la cause de la sarcoïdose mais les causes.

Le granulome silicotique n'est donc pas le reflet d'un état d'immunité ou d'hypersensibilité, mais une réponse phago-

cytaire locale par le système réticulo endothélial d'un matériel étranger à l'état colloïdal.

Nous pouvons résumer les principales caractéristiques des granulomes à corps étrangers dans le tableau suivant :

Une autre théorie de la pathogénie de la formation du granulome silicotique a invoqué l'effet piézoélectrique. Contre, nous trouvons qu'il n'existe aucune preuve certaine expérimentale ou théorique qu'un tel effet piézoélectrique pourrait induire des échanges biologiques de cette nature.

En résumé, ces expériences reproduisent le granulome silicotique chez l'homme; l'agent provocateur est la silice colloïdale montrant ainsi que le granulome silicotique naît comme un phénomène colloïdal non allergique, similaire à la réponse du granulome aux graisses.

Corps	Lésion clinique	Réaction histologique	Micro incinération acide	Etat du corps intradermique	Concentration critique	Période de latence	Durée de la réponse	Susceptibilité individuelle	Commentaire
Non allergique, colloïdal : Silice naturelle	papule dermique	granulome épithélioïde avec corps biréfringents et cellules géantes	positive	minéraux siliceux	quantité restante	en années: variable suivant individu & minér.	quelques mois à plusieurs années	inconnue	Longue période de latence nécessaire à la dégradation chimique en état colloïdal
Silice expérimentale	papule dermique	granulome épithélioïde	positive	silice colloïdale	0,1 %	qq. jours	qq. mois	indépendante	peut mimer la sarcoïdose
Savon	papule dermique	granulome épithélioïde on peut voir des masses de graisses	négative	stéarate de sodium ou Palmitate de sodium	1 %	qq. jours	4 à 6 semaines	indépendante	survient probablement comme conséquence d'l traumatisme de la graisse
Zirconium	papule dermique	cellules phagocytaires avec corps étrangers	négative	Zirconium colloïdal	2 %	qq. jours	qq. mois	indépendante	en dépit de l'état colloïdal les cellules phagocytaires ne sont pas épithélioïdes
Allergique Zirconium ou Beryllium	papule dermique	granulome épithélioïde	négative	Sels de Zirconium ou sels de Beryllium	0,001%	10 jours à 3 sem.	plusieurs mois à qq. années	seulement si sensibilisation antérieure au Zirconium ou au Beryllium	Sensibilisation durable

IX - DIAGNOSTIC

-:-

Le diagnostic se pose dans deux conditions différentes suivant qu'on peut le rattacher ou non au traumatisme initial. La lecture des observations a bien montré la difficulté du diagnostic. C'est dire l'importance de l'interrogatoire et de connaître les caractéristiques des granulomes silicotiques cutanés.

I°- On connaît l'existence de l'ancien traumatisme, il existe avec cicatrice visible et c'est sur cette cicatrice qu'apparaît le granulome.

Il faut éliminer :
a) une chéloïde tardive
b) un fibrome sur cicatrice
c) un kyste épidermoïde traumatique surtout
d) un paraffinome survenu à la face après injection d'huile de paraffine dans un but esthétique

Ces lésions réalisent toutes des aspects qui peuvent être confondus avec les formes pseudo-tumorales du granulome silicotique et on conçoit que le diagnostic soit uniquement histologique.

2°- Il n'existe aucune cicatrice visible, le malade ne fait pas allusion au traumatisme ancien, souvent même, il l'a oublié. On discute alors :

a) Un lupus tuberculeux, surtout au tout début et dans ses formes papulo nodulaires car plus tard il évolue vers l'ulcération.

b) Les tuberculi papulo noduleux, appelés par certaines écoles étrangères lupus folliculaire disséminé, mieux connu en France sous le nom de Lupoïdes miliaires.

. Le siège en est la face,
. A la vitropression apparaissent comme dans les lésions des granulomes silicotiques un infiltrat jaunâtre.

Mais les tuberculides papulo nodulaires, dans leur forme d'Acnites ou dans leur forme non ulcérée, sans croûte peuvent régresser spontanément en quelques semaines ou mois laissant derrière elle une petite cicatrice. C'est cette régression spontanée possible en quelques mois qui l'oppose au granulome silicotique.

c) Un autre diagnostic fréquemment soulevé est bien sur les sarcoïdes cutanées. L'aspect clinique du granulome silicotique peut revêtir soit la forme à petits nodules de la face, soit la forme à gros nodules, à la face et aux membres, des sarcoïdes dermiques de la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann.

Nous avons vu la ressemblance de l'aspect histologique qui explique la confusion possible.

Ainsi parmi les sept cas de granulome silicotique publiés par AYRES, quatre fois le premier diagnostic clinique et histologique porté avait été "sarcoïdes de la maladie de B.B.S.".

REFVEM qui a repris l'étude de 100 observations de B.B.S. a retrouvé quatre fois des cristaux biréfringents dans les nodules dermiques. De même, BARRIE et BOGOCH (1953) sur 24 autopsies de maladie de Schaumann ont décelé plusieurs fois des microcristaux.

L'évolution des sarcoïdes, est en général très longue, indéfinie même, mais, fait essentiel, elles peuvent disparaître spontanément.

Ces deux diagnostics : lésion bacillaire et sarcoïdes sont les plus fréquents et les plus difficiles, nous ne ferons qu'envisager d'autres affections.

d) La maladie de Hansen, surtout dans sa forme tuberculoïde, qui peut prendre l'aspect de nodules cutanés bruns et mous avec infiltrat jaunâtre à la vitropression. La difficulté de distinguer parfois une lésion d'origine silicotique de ceux-ci est encore accrue par l'habituelle absence de Bacille et l'aspect histologique semblable de ces lésions.

- La forme lépromateuse de la maladie de Hansen peut débuter par l'apparition de nodules circonscrits, saillants, roses ou bruns, fermes et élastiques ou bien de placards infiltrés lisses ou bosselés.

Le siège en est le plus souvent la face.

Mais la ressemblance du granulome silicotique avec ces lésions n'est qu'apparente, l'évolution, l'anesthésie des lésions, l'examen de laboratoire et l'aspect histologique feront facilement éliminer ce diagnostic.

e) Une autre erreur est possible avec l'épithélioma baso-cellulaire. En effet on connaît la longue évolution de ce cancer, sans adénopathie, siègeant presque toujours à la face. Il peut de plus se développer parfois sur la cicatrice d'un ancien traumatisme. Quand il a l'aspect d'ulcus rodens ulcération à base infiltrée, il peut encore simuler le granulome silicotique ; nous avons vu en effet que ce dernier pouvait prendre un aspect ulcéré. C'est dire l'intérêt de faire l'examen histologique aussi souvent que possible, même quand la lésion ne semble pas poser de problème diagnostique car il est le seul à pouvoir affirmer le granulome silicotique de la peau.

f) Quand la consistance est cartilagineuse, on pourra évoquer un chondrome.

g) Enfin quand celle-ci est extrêmement dure, que la lésion survient chez un sujet jeune, on évoquera parfois un épithélioma calcifié de Malherbe, d'autant plus qu'il se localise à la face et aux membres supérieurs le plus souvent.

Dans ces deux derniers cas, l'examen histologique tranchera aisément.

-:-

X - TRAITEMENT

-:-

I°- Méthode

a) L'ablation chirurgicale est la méthode radicale à condition d'enlever tous les fragments de corps étrangers. Elle se pratique au bistouri simple sous anesthésie locale. Son principal inconvénient vient du fait que certaines lésions peuvent être étendues et profondes et de ce fait laisser une disgrâce corporelle.

b) Le traitement anti-infectieux par les antibiotiques.

- Il comporte un traitement durant **parfois** plusieurs mois,
- par voie locale et générale
- avec des antibiotiques à large spectre comme les Cyclines qui ont une action microbienne et virale ainsi qu'une bonne pénétration tissulaire et cellulaire.

c) Le traitement corticoïdes par voie locale et générale à doses modérées a un effet favorable sur l'inflammation et la sclérose.

2°- Les indications

Elles dépendent :
- du nombre,
- du siège,
- de l'étendue,
- de l'aspect des lésions.

Rappelons que le diagnostic repose essentiellement sur l'examen anatomo-pathologique de la lésion, et que si celle-ci est unique le prélèvement chirurgical a constitué en même temps le traitement radical.

a) . Si les lésions sont multiples,
. si elles occupent des parties différentes du corps,
. si l'étendue est assez grande,
. si le siège des lésions est la face,
. si ces lésions ont un aspect inflammatoire,

un traitement antibiotique est justifié ; en fonction de l'efficacité de celui-ci on adjoindra ou non un traitement corticoïde.

b) En cas de lésion unique, à siège peu exposé à la vue, ou dans tous les cas où le traitement médical a été inefficace, il faudra avoir recours au traitement chirurgical en se rappelant que si on limite l'opération dans un but esthétique, les récidives sont de règle.

-:-

CONCLUSIONS

-:-

Les problèmes que posent les granulomes silicotiques de la peau sont donc nombreux. On peut résumer ainsi le déroulement des événements.

- Les composés siliceux introduits dans la peau lors de traumatismes sous forme de fines particules qui n'ont pas pu être toutes extirpées, vont y demeurer, après cicatrisation de celle-ci, sous forme de particules inertes.

- Dès lors, elles commencent à se dégrader lentement pour libérer de la silice colloïdale.

- Quand celle-ci atteint une certaine concentration, elle entraîne le développement d'une réaction à corps étranger bien particulière avec : . cellules géantes,
. cellules épithélioïdes,
. couronne lymphocytaire,
. nécrose fibrinoïde,
très comparable à l'aspect histologique des sarcoïdes cutanées.

- Cette lente dégradation nécessaire à la libération de silice colloïdale explique la longue période de latence, allant de quelques années à plusieurs dizaines d'années.

- Cette variabilité de la durée de la période de latence dépend essentiellement :

- de la qualité du matériel introduit,
- du degré de fragmentation des particules introduites,
- des conditions de circulation sanguine locale,
- de l'existence d'un traumatisme ou de microtraumatismes répétés surajoutés
- d'une surinfection locale.

- Il faut noter en outre :

I°- Que ces particules de silice sont retrouvées au microscope en lumière polarisée. C'est pourquoi il est de règle

devant tout granulome et toute sarcoïde, quels qu'ils soient de les examiner par système en lumière polarisée.

2°- Que la réaction de l'organisme vis-à-vis de la silice n'est aucunement modifiée, ce qui permet d'exclure un phénomène immunitaire ou allergique.

- Ainsi parmi les granulomes à corps étrangers, le granulome silicotique occupe une place bien particulière puisqu'il n'est pas le reflet d'un état d'immunité ou d'hypersensibilité mais une réponse phagocytaire locale par le système réticulo-endothélial à un matériel étranger à l'état colloïdal.

- Il s'oppose ainsi au granulome au zirconium
  - qui, histologiquement, donne une réaction semblable en dehors des microcristaux
  - mais qui diffère par le fait qu'il apparaît comme un mode de réaction
    - qui survient après sensibilisation du terrain,
    - qui, une fois acquis, persiste,
    - qui nécessite une quantité minime de produit,
    - qui survient pour un élément spécifique
  - et qui apparaît donc comme une réaction allergique d'hypersensibilité comparable au test de Kveim dans la maladie de Besnier-Boeck-Schaumann.

- Ainsi, au travers de l'exemple du granulome silicotique, on est amené à reposer le problème de la réaction de type sarcoïde. Celle-ci apparaît :
- soit pour une réaction de type allergique,
- soit pour une réaction de type non allergique comme dans le granulome silicotique.

L'aspect histologique en est le même mais la pathogénie en est remarquablement différente. Les études précédentes suggèrent que la réponse sarcoïdosique doit être considérée comme un type de réaction capable d'être induite par de nombreuses substances spécifiques. Quelques unes de ces substances peuvent être des allergènes, d'autres des particules colloïdales.

C'est pourquoi les recherches doivent continuer, non pour rechercher L A cause de la sarcoïdose, mais L E S causes de la sarcoïdose.

Vu :
Le Président :
Signé : B. DUPERRAT

Vu :
Le Doyen :
Signé : P. MILLIEZ

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

-:-

I - ALLISON (AC) et Al. - An examination of the Cyto toxic effects of silica on macrophages.
J. Exp. Med. 124 : 141-54 August 66.

2 - AYERS (W.W.), OBER (W.B.) and HAMMTON (D.K.)
Post-traumatic subcutaneous granulomas associated with crystallin material.
Am. J. Path. 27 : 303, 1951.

3 - BAIRATI (A.) - Recherches microscopiques sur l'évolution du granulome silicotique.
Bull. Soc. Ital. Biol. Sper. 1963, 39-1219.

4 - BRUN (J.) et DUPERRAT (B.) - Sarcoïdose de B.B.S. avec granulomes silicotiques cutanés.
Bull. Mem. Soc. Med. Hôp. Paris ,1955, 71, 162-165.

5 - CARRERO (G.) - A new aspect of the silice solubility theory of the pathogenisis of silicosis.
Rev. Chir. Exp. 1963, 91 - 133-136.

6 - CHIARELLO (L.) et Al. - Experimental peritoneal lesions caused by various silica dusts.
Folia Med. (Napoli) 51 : 753-69 - october 68.

7 - CIVATTE (J.) - Quelques problèmes posés par les granulomes silicotiques et Berylliques cutanés.
Sem. Hôpitaux Paris 1955, 31, 3757-3760.

8 - DANIEL (F.) - Etude clinique et expérimentale des réactions à corps étrangers provoquées par le talc et l'amidon. Thèse Paris 1967.

9 - DEGOS (R.) et CIVATTE (J.) - Granulomes silicotiques et maladie de Schaumann.
Bull. Mem. Soc. Med. Hôp. Paris 1962, 113, 520-529.

10 - DEGOS (R.), COTTENOT (F) et CIVATTE (J.)
Granulomes silicotiques sur tatouages à la poudre de brique rouge.
Bull. Soc. Fr. Derm. et Syphl. 65. 272- 1958.

11 - DEGOS (R.), LORTAT-JACOB (E.), CIVATTE (J.), BARRE (C.)
Granulome silicotique et Maladie de B.B.S. (nouveau cas).
Bull. Soc. Fr. Derm. et Syphl. 1956, 63, 325-326.

12 - DUPERRAT (B.) - Les granulomes silicotiques.
Minerva Dermatologocica 1954, 29, 150-154.

13 - DUPERRAT (B.) - Les fausses tumeurs cutanées à corps étranger.
Sem. Hop. Paris 28, 3067-3071, 1952.

14 - DUPERRAT (B.) et PRINGUET (R.) - Sarcoïdes dermiques développées 30 ans après traumatisme par plomb de chasse.
Bull. Soc. Fr. Derm. et Syphl. 63, 816-818, 1961.

15 - EPSTEIN (E.) - Silico granuloma of the skin.
Arch. Dermat. and Syphl. 71: 21, 1955.

16 - EPSTEIN (W.L.) et Al. - The origine of epithelioïd cells in experimental granulome of Man.
Lab. invest. 18, 190-5 - feb. 1968.

17 - EPSTEIN (W.L.), SKAHEN (J.R.) and KRASNOBROD (H)
The organized epithelioïd cells granuloma. Differenciation of allergic (Zirconium) form colloïdal (Silice) types.
Amer. J.Path. 43 : 391, 1963.

18 - FALLON (J.T.), and BANTING (F.G.) - The cellular reaction to silica.
Canad. M.A.J. 33-404, 1935.

19 - FODISCH (H.J.) et Al. Morphology of mercury granuloma of the skin.
Klin Med. (Wien) 21, 454-8, august 66.

20 - GARDNER (L.V.) and CUMMINGS (D.F.) - The reaction to fine and medium sized quartz and Aluminium particles. Am. J. Path. 9 : 751, 1933.

21 - GARDNER (L.V.) - The similarity of the lesion produced by silica and by the tuberculs bacillus.
Am. J. Path. 13 : 13, 1937.

22 - GINSBERG (J.E.) and BECKER (L.A.) - Silicon granuloma of skin due to traumatic sand inoculation.
J.A.M.A. 1951 - 147- 751, 753.

23 - GOTHE (C.J.) et Al. - Influence of mode of desintegration on the fibrogenetic power of quartz particles.
Med. Lav. 62, 375-7, august-sept. 71.

24 - GRUPPER (C) et Coll. - Granulome beryllique.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 77, 156-7, 1970.

25 - HADIDA (E), SAYAG (J), HADIDA (A.) - Maladie de B.B.S. post-traumatique.
Gazette Médicale de France, 1.10.1967.

26 - HAICHAUD (P.) et coll. Dynamique comparée des échanges gazeux et ioniques dans l'exsudation expérimentale par la cristoballite.
J. Physiol. Paris 62, suppl. 3.386-7 , 1970.

27 - HEPPLESTON (A.G.) - The fibrogenic action of silica.
Brit. Med. Bull. 25 : 282-7 , sept. 69.

28 - HURLEY (H.J), and SHELLEY (W.B.) - The colloïdal state as a stimulus for non allergic epithelioïd granulomas: experimental studies in man with pure sodium stearate and palmitate.
J.Invest. Dermat. 33 : 203, 1959.

29 - ILER (R.K.) - The colloïd chemistry of silica and silicates.
J.Thora. New-York, Cornell University Press 1955.

30 - IRWIN (D.A.) - The histological demonstration of siliceous material by microinceneration.
Canad. M.A.J. 31: 135, 1934.

31 - KESSEL (R.W.) - The specificity of the Cyto toxi action of the silica - A study in vitro.
Brit. J. Exp. Path. 1963, 44, 351-364.

32 - KREBS (A.) et Al. - Sarcoïd and tuberculoïd type of skin granuloma after intracutaneous injection of sterile aqueous solution of local anesthesics.
Dermatologica (Basel) 134 : 262-76 - 1967.

33 - KRESCHBACH (H.) et Al - Mercury granuloma of the skin.
Berufs dermatosen 19 - 173-86 - august 71.

34 - LAPIERRE (S.) - Granulomes silicotiques.
Arch. Belges Dermat. Syph. 1955, II, 69-71.

35 - LIMOUSIN (H.) et DUPERRAT (B.) - Granulomes silicotiques.
Bull. Soc. Derm. et Syph. 1951, 58. 455-458.

36 - LULL (G.F.) and Al. - Baryum sulfate granuloma of the rectum : a rare entity.
J.A.M.A. 217, 1102-3, 23 august 71.

37 - MILLER (W.A.) - Foreign body reaction to an industrial polishing agent containing silicate.
Dermat. Pract. (Bristol) 20, 314-6, may 70.

38 - MOHN (G.) - Metabolisme of silicid acid. Resorption of defined SiO_2 variants in rats in vivo.
Beitr. S. koseforsh 23 : 227-78, 1971.

39 - NASH (T.) et Al - Physico-chemical properties of silica in relation to its toxicity.
Nature (London) 210 : 259-61, 16.4.66.

40 - PARAZZI (E) et Al. - Studies on the cyto toxic action of silica dusts on macrophages in vitro.
Arch. Environ Health (Chicago) 17 : 851-9
déc. 68.

41 - POLEZMAEV (N.G.) - A new immersion liquid for detecting free crystalline silicon dioxide under the microscope.
Gig. Tr. Prof. Zabol. 11 : 61-2, oct.67.

42 - POLICARD (A.), COLLET (A.) and Al. - Recherches au microscope électronique à propos de la phagocytose des particules. 1955.

43 - REFVEM (O.) - The pathogenesis of Boeck's disease.
Acta. Med. Scandinav. Supp. 294: 1 , 1954.

44 - SANGUINETTI (C.) et Al. Histochemical study on geant cells of experimental granuloma caused by foreign bodies. Arch. Patti. chir. organi. 24: 193-200, 1969.

45 - SHATTOCK (S.G.) - Pseudo tuberculoma silicoticum of the lip. Proc. Roy. Soc. Med. 10 part. 3 Section Path. 6 : 1917.

46 - SHELLEY (W.B.) and HURLEY (H.J.) - Experimental sarcoïd reactions in human skin.
The american Review of Respiratory diseases. nov. 1961, volume 84, part.2, of two parts. (number 5), p.45-48.

47 - SHELLEY (W.B.) and HURLEY (H.J.) - The pathogenesis of silica granuloma in man : a non allergic colloïdal phenomenon. J. Invest. Dermat. 1960, 34, 107-124.

48 - STOBER (W.) - SIlicosis and dissolution of silica dioxide. Med. Walt. 43 - 2313.21 - 22.10.66.

49 - SUSSET (V.°) - Le granulome silicotique.
Thèse Paris 1953, Dactylographiée.

50 - SZABO (S.) et Al. - Research on immunity and proteinemia in silicosis. I effects of silica on the production of antibodies.
Arch. Roum. Path. exp. Microbiol. 26, 519-28, sept. 67.

51 - SZABO(S.) et Al. - Autoantigenic properties of proteins-denatured by colloïdal silicic acid.
Path. Europ. 2 : 257-67, 1967.

52 - THIERS (H.), MOULIN (G.), BLANC (J.), MICHEL (F.)
Granulome silicotique cutané et sarcoïdose pulmonaire. Lyon Méd. 219, 1858-60, 29,12,68.

53 - TYE (M.J.) et Al. - Talc granulomas of the skin.
J.A.M.A. 198, 1370-2, 26.12.66.

54 - VOISIN (G.A.), COLLET (A.), MARTIN (J.C.), MOUSSARD (H) et TOULLET (F.) - Propriétés immunologiques de la silice et de composés du Beryllium : les formes solubles comparées aux formes insolubles.
Rev. Franc. d'Et.Clin. et Biol. 1964, 9, 819-828.

55 - WILLIAMS (D.) et Al. - Enzyme histochemistry of epithelioïd cells in sarcoïdosis and sarcoïd like granulomas.
J. Path. 97: 705-9, apr. 69.

56 - WILLIAMS (W.J.) - The Beryllium granuloma.
Proc. R. Soc. Med. 64 : 946-8, sept. 71.

57 - WILLIAMS(W.J.) and WILLIAMS (D.) - "Residual Bodies" in sarcoïd and sarcoïd like granulomas.
J.Clin. Path. 20 : 574-7, jal. 67.

58 - WILLIAMS (W.H.) et Al. - Interaction of ascorbic acid with silic acid.
J. Pharm. Sci. 59. 1122-5, August. 70.

-:-

S E R M E N T

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !